

薬物解析ソフト Easy-TDM アドバイス編

『血中濃度がわからなくてもシュミレーションは可能です！！』  
～体重の入力により理想投与量をシュミレーションする～

【story①】

2011 年 1 月 8 日に A さんが来局された。1 月 1 日からデパケン細粒 750mg/日を 7 時、13 時、19 時の 3 分服されている。血中濃度は測定していない。添付文書では「通常 1 日量バルプロ酸ナトリウムとして 400~1200mg を 1 日 2~3 回に分けて経口投与する。ただし、年齢・症状に応じ適宜増減する。」と記載されているが、Easy-TDM でシュミレーションして確認することにする。

母集団パラメータからの推定

①患者情報の入力

患者：香川 太郎  
生年月日：昭和 50 年 1 月 1 日生  
身長：170センチ  
体重：65キロ  
病名：てんかん

②薬剤情報の入力

対象薬剤：バルプロ酸  
フェノバルビタールの併用はなし

★point：トランプ値（投与直前値）を用いる理由は・・・

1. 血中濃度＝組織内濃度（血中濃度の経時的推移の中で変動の小さい時点）
2. 食事などの吸収相の影響を受けないので、同じ基準で判定できる

★point：？薬剤情報で確認 1) 有効血中濃度 50～100  $\mu\text{g/mL}$  など

★point：？母集団情報で確認 本患者が属する母集団パラメーター

●バルプロ酸●\*(日本病院薬剤師会学術)第3小委員会\*

$V_d/F = 0.254 \text{ (L/kg)}$

$K_a \text{ (1/hr)} = 1.92 \text{ (1/hr)}$  徐放製剤  $K_a \text{ (1/hr)} = 0.23 \text{ (1/hr)}$

$K_e \text{ (1/hr)}$

AGE  $\geq 12$  他抗癲癇薬併用無  $K_e = 0.0433 \text{ (1/hr)}$

” 併用有  $K_e = 0.0551 \text{ (1/hr)}$

AGE  $< 12$  他抗癲癇薬併用無  $K_e = 0.0734 - 0.00251 * \text{AGE} \text{ (1/hr)}$

” 併用有  $K_e = 0.0934 - 0.00319 * \text{AGE} \text{ (1/hr)}$

【個体間変動】

$\omega V_d/F = 31.2 \text{ (\%, C.V.)}$

$\omega K_a = 120 \text{ (\%, C.V.)}$  徐放製剤  $\omega K_a = 100 \text{ (\%, C.V.)}$

$\omega K_e = 21.8 \text{ (\%, C.V.)}$

【個体内変動】

$\delta = 5.0 \text{ (\mu g/mL, S.D.)}$

$V_d$ : 分布容積(体内に存在する薬がそのときの血漿中濃度と同じ濃度で分布していると仮定したときに占める体積)

$K_a$ : 吸収速度定数(投与された薬物が、血中に吸収される速度)

$K_e$ : 消失速度定数(投与された薬物が、血中から排出される速度)

引用

- ① 日本人におけるPopulation Pharmacokinetic Parametersの推定 I . バルプロ 酸
- ② 掘 了平、奥村勝彦、北澤式文、神代 昭、斎藤侑也、樋口 駿、水柿道直、山路昭、カ久忠昭、谷川原祐介 薬剤学Vol49, No. 2(1989),148
- ③ 日本病院薬剤師会・学術第9(後の第3)小委員会(1985～1988)としての活動報告.

③投与スケジュールの入力

2011年1月1日から

デパケン細粒 750mg 服用開始

服用時間は7時、13時、19時の3分服

→採血情報を空欄のまま解析に進んだ場合でもグラフ化できる。

患者名 香川 太郎 一般名 バルプロ酸 商品名 デバケン細粒 母集団 日病薬第3小委員会

患者情報 >> 薬剤情報 >> 投与/採血スケジュール >> 解析結果

投与開始日を選択して下さい

先月 2011年1月 来月

日	月	火	水	木	金	土
						750 mg
2	3	4	5	6	7	8
750 mg						
9	10	11	12	13	14	15
750 mg						
16	17	18	19	20	21	22
750 mg						
23	24	25	26	27	28	29
750 mg						
30	31					
750 mg	750 mg					

① 投与開始日  
投与開始日 2011/01/01

② 投与期間  
 無限  
 終了日 2011/01/18  
 設定日のみ

③ 投与間隔  
 連続  
 間隔 1 日毎

④ 処方投与スケジュール  
 投与時刻 投与量  
 19:00 250 mg  
 処方入力 処方削除

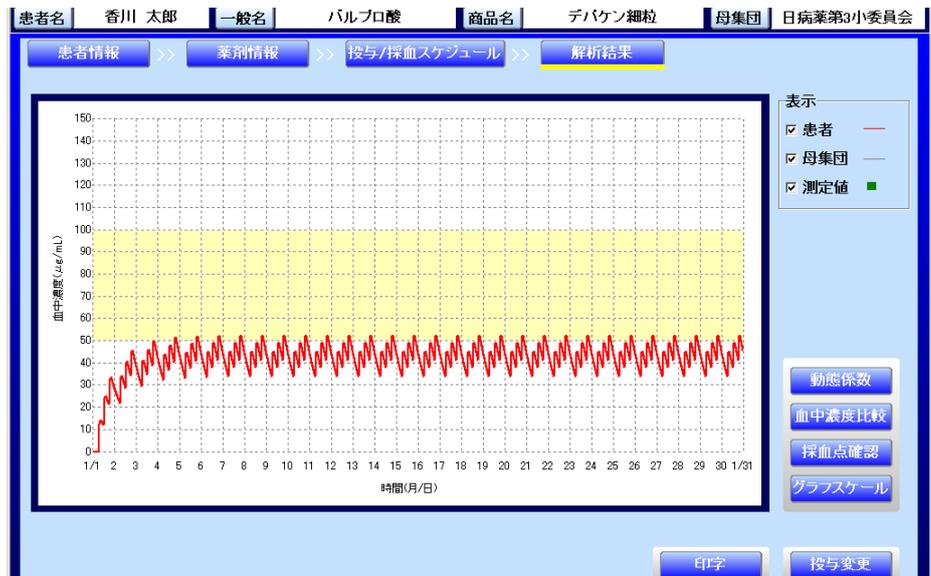
投与日	投与時刻	投与量	点滴
2011/01/01	07:00	250	0.0
2011/01/01	13:00	250	0.0
2011/01/01	19:00	250	0.0

⑤ 採血情報  
 採血日時 2011/01/18 00:00  
 測定値 0.0  $\mu\text{g/mL}$  採血追加 採血削除

採血日	採血時刻	血中濃度値

クリア 詳細設定 解析

#### ④解析結果（グラフの作成）



TDMでより正確なシミュレーションを行う場合には1点の測定結果は原則必要であるが、体重の入力だけでも母集団パラメータからのシミュレーションを行うことができる。

ここで確認すべきことは患者の血中濃度の測定値が不明なことから、患者=母集団となっていることである。

また医師への治療投与量の妥当性を示唆するためには、現在の投与量で症状をコントロールできているか、副作用の発現は見られないかなどの情報を患者や病院から得ることが必要で、それがより適切な理想投与量をシミュレートすることにつながるといえる。

**【point】** バルプロ酸の母集団パラメーターの分布容積( $V_d/F = 0.254 \text{ (L/kg)}$ )が、体重が増えるほど大きくなるため、体重増加により血中濃度は減少する。

## 【story②】

シミュレーション結果からこの患者ではバルプロ酸の血中濃度が有効域に達していなかったため、Dr に採血を依頼し、次回来局時に血中濃度をもとに再解析することにした。

### 測定結果からの解析

1月15日

朝のトラフ値

6時50分が  $47.7 \mu\text{g}/\text{m l}$



### ★point : 濃度確認

血中濃度比較で採血時間の濃度を確認すると1月15日の実測値  $47.7 \mu\text{g}/\text{m l}$  に対し、推定値  $46.1186 \mu\text{g}/\text{m l}$  が推定、これは実測値が測定誤差を含んでいることも意味している。ちなみにバルプロ酸濃度の推移を示すグラフ中の緑○印が1月15日の実測値。

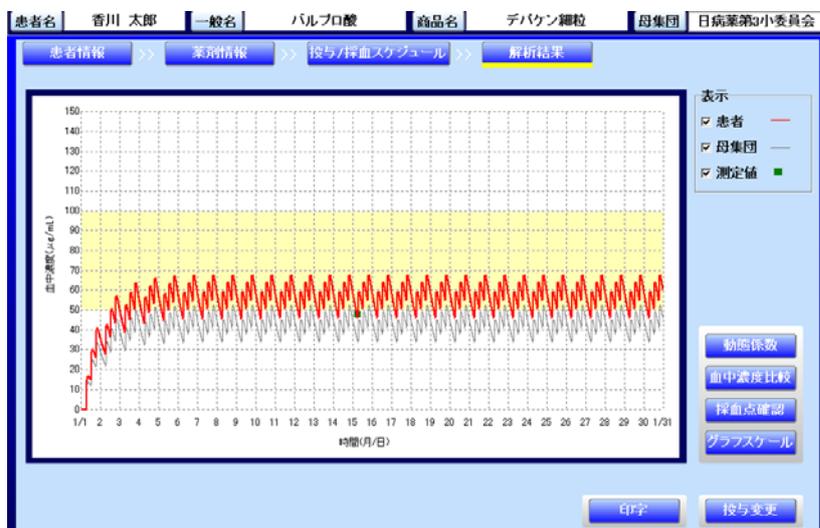
以上が処方歴、採血結果にもとづいて行った

解析の結果、グラフから妥当な結果が得られていることがわかる。

したがって、個人パラメータと母集団パラメータの比較、グラフの確認を行うことで、結果のさらなる妥当性を確認できる。

解析結果画面で動態係数を確認すると・・・

本患者において、VD (分布容積) は  $13.7605 (0.2117 \times 65)$  【L】と推定され、母集団値のVDは  $16.51 (0.2540 \times 65)$  【L】以下同様に  $K_a$  (一時吸収速度定数)、 $K_e$  (一時消失速度定数) が推定されており、これらを母集団の値と比較することで、結果の妥当性の指標となる。



動態係数	母集団値	個体間変動	患者推定値
Vd(L/kg)	0.2540	31.2000	0.2117
Ka(1/hr)	1.9200	120.0000	1.8293
Ke(1/hr)	0.0433	21.8000	0.0393
F	1.0000	1.0000	1.0000

★point : スケール変更

グラフを見やすく確認するために、グラフ最大値、グラフ最小値、表示開始年月日、表示終了年月日を変更することができる。これで変更したグラフは報告書にも反映される。

【story③】

投与変更

今回の解析で患者パラメータが求まっているので、これをもとに処方設計（変更）時の血中濃度の推移を求めることができる。

2011年1月16日から デパケン細粒 1000mg を7時、19時の分2で服用変更したときの血中濃度推移を確認したい。

投与変更で投与採血スケジュールに戻り、変更番号が「変更1」となっていることを確認し投与開始日を1月16日に変更。処方投与スケジュールの処方削除で「選択している日から投与終了日までを削除」を選び削除した後に7時に500mg、19時に500mgの処方入力を行い解析結果へ。

患者名 | 香川 太郎 | 一般名 | ハルフロ酸 | 商品名 | テバケン細粒 | 母集団 | 日病薬第3小委員会

患者情報 >> 薬剤情報 >> **投与/採血スケジュール** >> 解析結果

投与開始日を選択して下さい

先月 | 2011年1月 | 来月

日 月 火 水 木 金 土

1 750 mg

2 750 mg

3 750 mg

4 750 mg

5 750 mg

6 750 mg

7 750 mg

8 750 mg

9 750 mg

10 750 mg

11 750 mg

12 750 mg

13 750 mg

14 750 mg

15 750 mg

16 750 mg

17 750 mg

18 750 mg

19 750 mg

20 750 mg

21 750 mg

22 750 mg

23 750 mg

24 750 mg

25 750 mg

26 750 mg

27 750 mg

28 750 mg

29 750 mg

30 750 mg

31 750 mg

① 投与開始日  
投与開始日 2011/01/16

② 投与期間  
無期

④ 処方投与スケジュール  
投与時刻 19 : 00 投与量 250 mg

処方入力 処方削除

削除範囲指定

削除する期間を選択して下さい。

- 投与の開始日(2011/01/01)から投与の終了日(2011/03/31)まで削除する
- 選択している日(2011/01/16)から投与の終了日(2011/03/31)まで削除する
- 選択している日(2011/01/16)のみ削除する

確定 閉じる

加 採血削除

採血日	採血時刻	血中濃度値
2011/01/15	06:50	47.7

クリア 詳細設定 解析

患者名 香川 太郎 一般名 バルプロ酸 商品名 デバケン細粒 母集団 日病薬第3小委員会

患者情報 >> 薬剤情報 >> 投与/採血スケジュール >> 解析結果

投与開始日を選択して下さい

先月 2011年1月 来月

日	月	火	水	木	金	土
						1 750 mg
2 750 mg	3 750 mg	4 750 mg	5 750 mg	6 750 mg	7 750 mg	8 750 mg
9 750 mg	10 750 mg	11 750 mg	12 750 mg	13 750 mg	14 750 mg	15 750 mg
16 1000 mg	17 1000 mg	18 1000 mg	19 1000 mg	20 1000 mg	21 1000 mg	22 1000 mg
23 1000 mg	24 1000 mg	25 1000 mg	26 1000 mg	27 1000 mg	28 1000 mg	29 1000 mg
30 1000 mg	31 1000 mg					

① 投与開始日  
投与開始日 2011/01/16

② 投与期間  
 無限  
 終了日 2011/01/18  
 設定日のみ

③ 投与間隔  
 連続  
 間隔 1 日毎

④ 処方投与スケジュール  
 投与時刻 投与量  
 19:00 500 mg  
 処方入力 処方削除

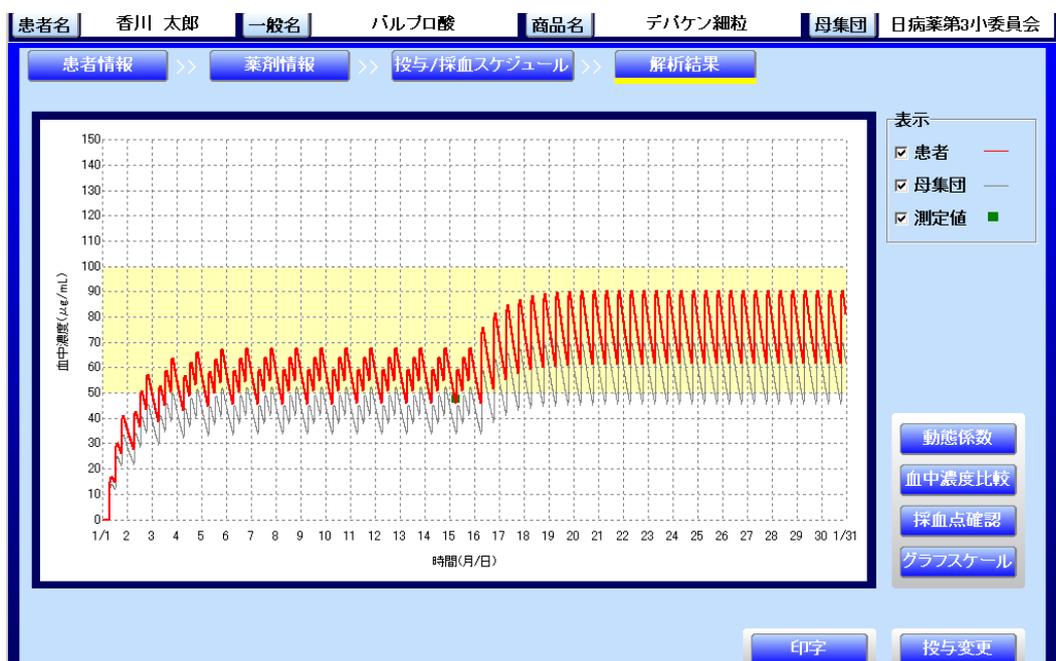
投与日	投与時刻	投与量	点滴
2011/01/16	07:00	500	0.0
2011/01/16	19:00	500	0.0

⑤ 採血情報  
 採血日時 2011/01/15 06:50  
 測定値 47.7 μg/mL  
 採血追加 採血削除

採血日	採血時刻	血中濃度値
2011/01/15	06:50	47.7

クリア 詳細設定 解析

解析結果では、変更前には朝7時のトラフ値が有効治療域下限の 50mg を下回っていたのが、変更4日目の1月20日6時50分の濃度確認をすると 61.6862mg と上昇しているのがわかる。この投与変更は3回まで追加され、まとめてシミュレートすることができる。



### 報告書作成

解析結果の「表示」でグラフの必要なもののチェックを残して印字をクリックすることで報告書作成が完了する。

次回の採血時には、患者パラメータ（薬剤情報の過去パラメータ）を使用して解析することでより近い妥当な値で解析できる。